Traitement des infections virales

Le plan

Introduction:

– Les virus étant des parasites obligatoires des cellules, ils se multiplient dans une cellule qui met à leur service son potentiel de biosynthèse.

En effet, l'amélioration des connaissances sur le cycle de multiplication virale dans les cellules infectées, l'amélioration des méthodes diagnostiques, l'augmentation du nombre de greffés et l'épidémie de sida ;

ont conduit au développement actuel des molécules antivirales.

Les associations d'antiviraux, particulièrement développées dans le traitement du sida, ont considérablement réduit la survenue des résistances aux antiviraux.

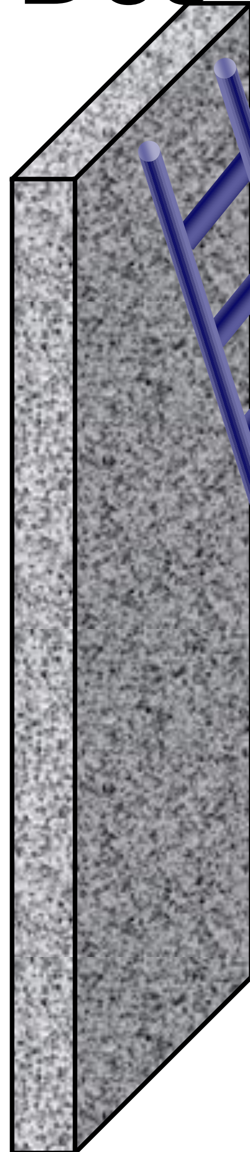
Sites de réplication virale

Cytoplasme
Virus à ARN

Mixte
Rétro
Et
Hépadna

Noyau
Virus à ADN

Des découvertes progressives



2007 : Maraviroc / Raltégravir (HIV)

2006 : Télaprevir (HCV)

2001 : Ténofovir (HIV - HBV)

1997 : Enfuvirtide (HIV)

1996 : Cidofovir (CMV)

1995 : Saquinavir (HIV) / Lamivudine (HIV-HBV)

1993 : Zanamivir (influenza) / PMPA (HIV)

1990 : Nevirapine (HIV)

1987 : AZT (HIV)

1977 : Acyclovir (HSV)

1972 : Ribavirine

1964 : Amantadine

Les antiviraux

41 molécules utilisées en clinique

Grippe

- ✓Amantadine
- ✓Inhibiteurs de la neuraminidase
  - •Oseltamivir
  - •Zanamivir

Hépatites virales chroniques

- •Adéfovir dipivoxil
- •Entecavir
- •Lamivudine
- •Ribavirine
- •Telbivudine
- •Ténofovir disoproxil

Virus de l'Immunodéficience Humaine

Virus du groupe Herpes (HSV, VZV, CMV)

- •Aciclovir
- •Cidofovir
- •Famciclovir
- •Foscarnet
- •Ganciclovir
- •Valaciclovir
- •Valganciclovir

Les antiviraux (HIV)

Classes	NOM REDUIT	PRINCIPES ACTIFS
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse	COMBIVIR	lamivudine, zidovudine
	EMTRIVA	emtricitabine
	EPIVIR	lamivudine
	KIVEXA	abacavir sulfate, lamivudine
	RETROVIR	zidovudine
	TRIZIVIR	abacavir sulfate, lamivudine, zidovudine
	TRUVADA	emtricitabine, ténofovir disoproxil fumarate
	VIDEX	didanosine
	VIREAD	ténofovir disoproxil fumarate
	ZERIT	stavudine
	ZIAGEN	abacavir sulfate
Inhibiteurs de protéase	APTIVUS	tipranavir
	CRIXIVAN	indinavir sulfate
	INVIRASE	saquinavir mésilate
	KALETRA	lopinavir, ritonavir
	NORVIR	ritonavir
	PREZISTA	darunavir éthanolate
	REYATAZ	atazanavir sulfate
	TELZIR	fosamprénavir calcique
	VIRACEPT	nelfinavir mésilate
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	INTELENCE	étravirine
	SUSTIVA	efavirenz
	VIRAMUNE	névirapine anhydre
Inhibiteurs de fusion	FUZEON	enfuvirtide
Inhibiteurs d'intégrase	ISENTRESS	raltégravir potassique
Antagonistes des récepteurs CCR5	CELSENTRI	maraviroc

I. Introduction

II. **Cibles des antiviraux**

III. Les différentes classes d'antiviraux

1. Les inhibiteurs de la pénétration
2. Inhibiteurs de la décapsidation
3. Les inhibiteurs de la réplication

A. Les analogues du substrat de l'enzyme

- les analogues des nucléosides
- les analogues des nucléotides

B. Les inhibiteurs non nucléosidiques

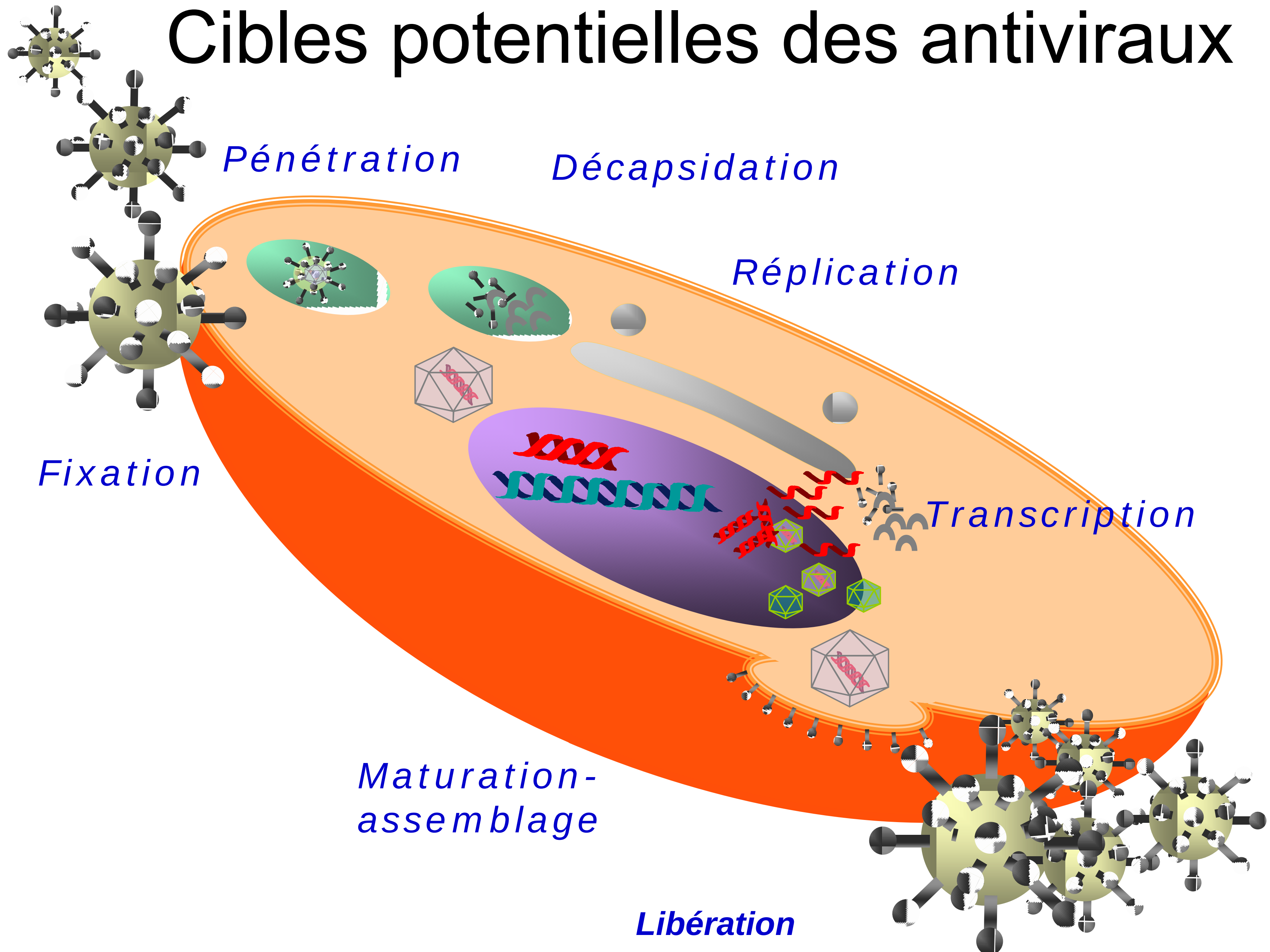
C. les Analogues de pyrophosphate

4. Les inhibiteurs de la maturation
5. Les inhibiteurs de la libération

IV. limites de la chimiothérapie antivirales

V. Prévention et vaccination

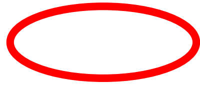
Cibles potentielles des antiviraux



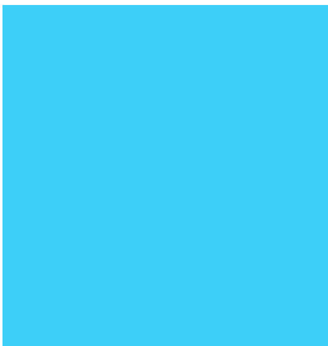
I. Introduction
II. Cibles des antiviraux
III. Les différentes classes d'antiviraux
1. Les inhibiteurs de la pénétration
2. Inhibiteurs de la décapsidation
3. Les inhibiteurs de la réplication
A. Les analogues du substrat de l'enzyme
- les analogues des nucléosides
- les analogues des nucléotides
B. Les inhibiteurs non nucléosidiques
C. les Analogues de pyrophosphate
4. Les inhibiteurs de la maturation
5. Les inhibiteurs de la libération
IV. limites de la chimiothérapie antivirales
V. Prévention et vaccination

Les inhibiteurs de la pénétration VIH

- Inhibiteurs de la fixation
- Inhibiteurs de fusion



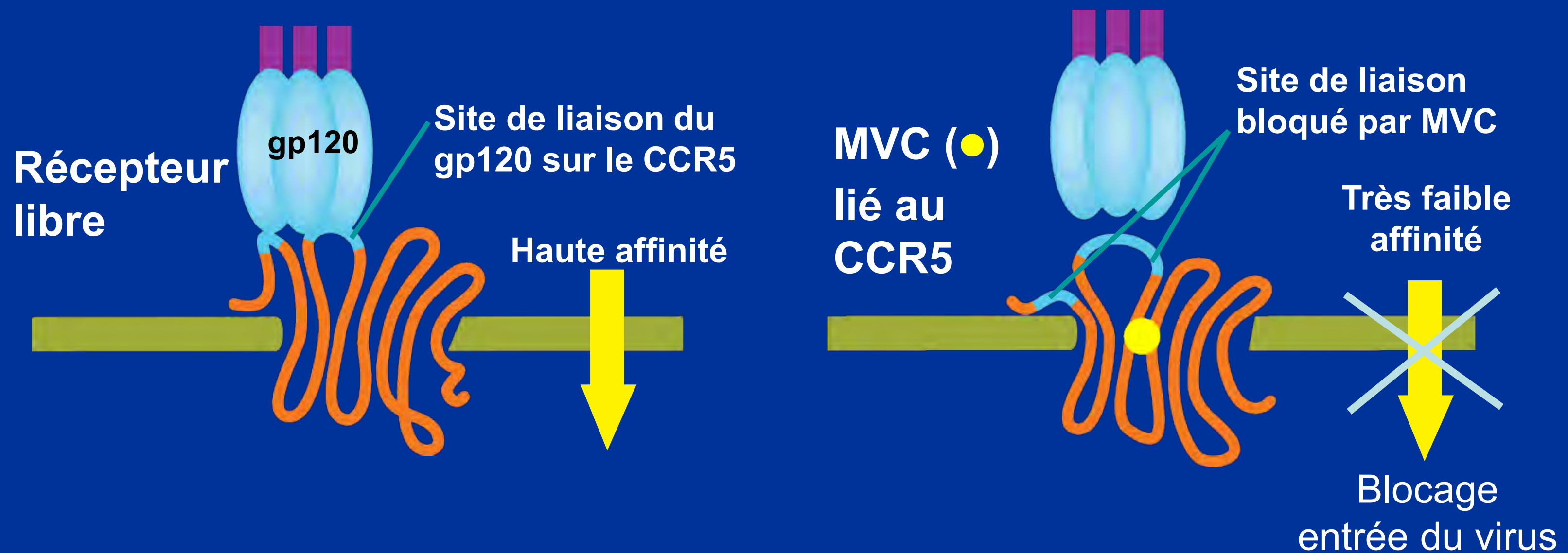
Classes d'antiretroviraux



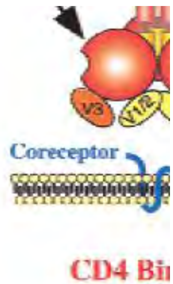
ANTI CCR5: Maraviroc

Maraviroc : mode d'action

- Le maraviroc est un inhibiteur allostérique du récepteur CCR5
- Puissante activité antivirale in vitro et in vivo sur les virus CCR5 tropiques, y compris ceux multi-résistants aux autres classes d'ARV, mais pas sur les virus CXCR4 ou de tropisme double/mixte

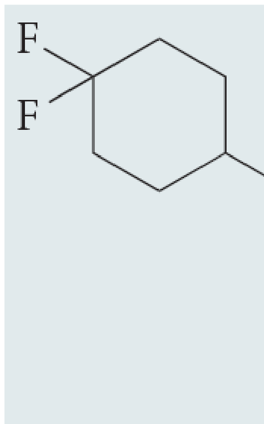


HIV : le blocage des corécepteurs exemple du maraviroc (anti-CCR5)



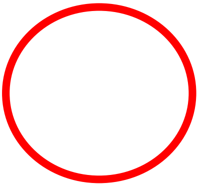


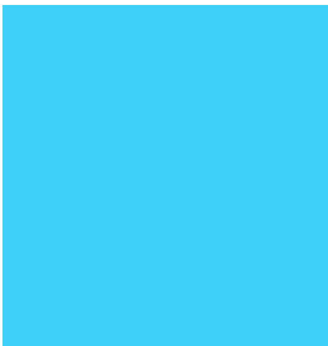




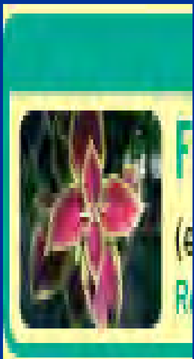
Adapté de Doms R. W., Trono D. Genes Dev. 2000;14:2677-2688

Classes d'antiretroviraux





INHIBITEURS DE FUSION



Inhibiteurs de fusion
Exemple de l'enfuvirtide :T20

- La fusion, une étape indispensable pour la plupart des virus enveloppés
- Inhibe le réarrangement interne de la gp 41 après sa fixation sur la cellule cible et

empêche ainsi la fusion entre le virus et sa cellule cible

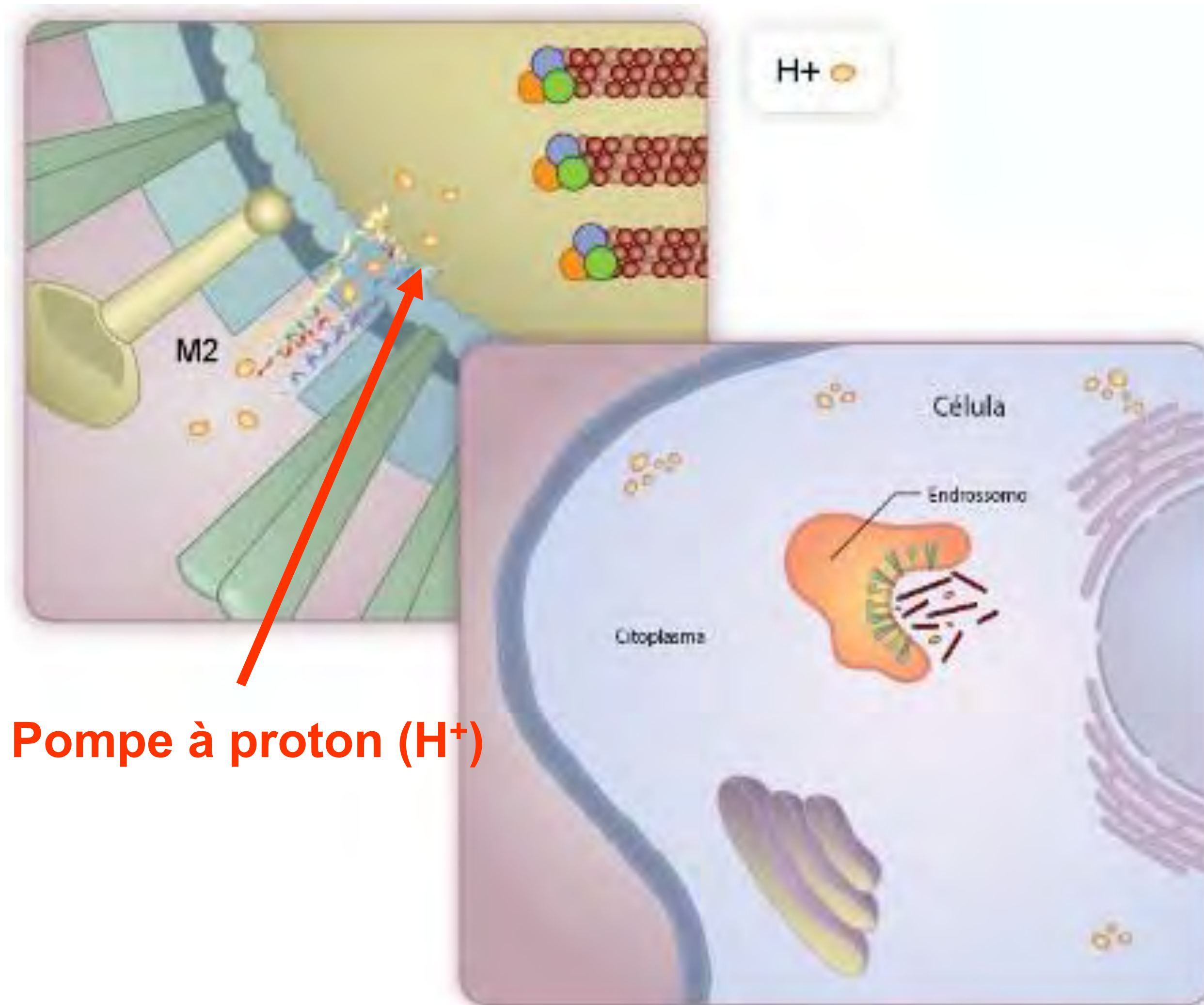
CD4 rec
CXCR
co-recepto

I. Introduction
II. Cibles des antiviraux
III. **Les différentes classes d'antiviraux**
  1. Les inhibiteurs de la pénétration
  2. **Inhibiteurs de la décapsidation**
  3. Les inhibiteurs de la réplication
    A. Les analogues du substrat de l'enzyme
      - les analogues des nucléosides
      - les analogues des nucléotides
    B. Les inhibiteurs non nucléosidiques
    C. les Analogues de pyrophosphate
  4. Les inhibiteurs de la maturation
  5. Les inhibiteurs de la libération
IV. limites de la chimiothérapie antivirales
V. Prévention et vaccination

AMANTADINE (mantadix) RIMANTADINE (roflual)

- Traitement préventif de la grippe A
- Mode d'action : Amines de synthèse ayant pour cible spécifique la protéine M2 des virus grippaux de type A.
  - Inhibition irréversible de l 'activité canal à protons de la protéine M2
  - Pas d 'action sur les virus de la grippe B (absence de protéine M2)
- Efficacité en prévention : 200 mg/jour pendant 10j prévient les manifestations cliniques avec efficacité identique à la vaccination (70%)

VIRUS DELA GRIPPE DECAPSIDATION



Pompe à proton (H^+)

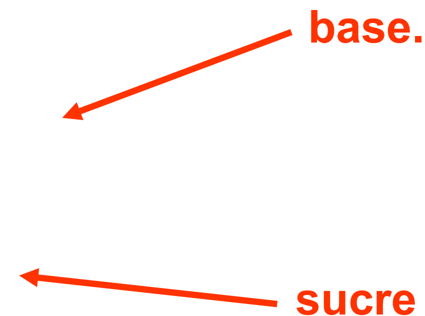

INsid


INside

I. Introduction
II. Cibles des antiviraux
III. **Les différentes classes d'antiviraux**
   1. Les inhibiteurs de la pénétration
   2. Inhibiteurs de la décapsidation
   3. **Les inhibiteurs de la réplication**
      A. **Les analogues du substrat de l'enzyme**
         - **les analogues des nucléosides**
         - les analogues des nucléotides
      B. Les inhibiteurs non nucléosidiques
      C. les Analogues de pyrophosphate
   4. Les inhibiteurs de la maturation
   5. Les inhibiteurs de la libération
IV. limites de la chimiothérapie antivirales
V. Prévention et vaccination

Rappel: nucléoside-nucléotide

Un **nucléoside** correspond à un sucre+une base.
Il est phosphorylé en **nucléotide** par des kinases au niveau du cytoplasme



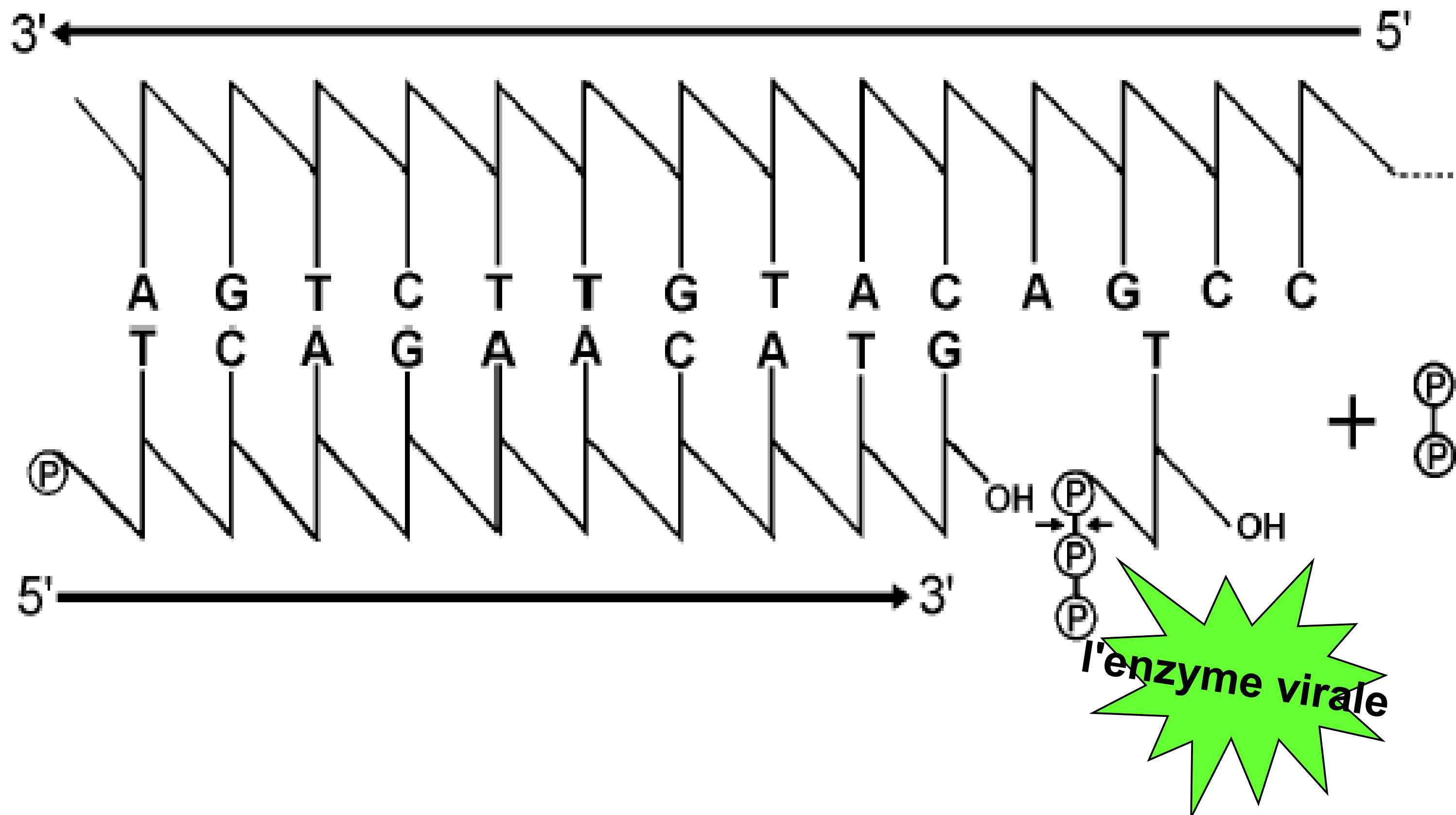
base.

sucre

- Les désoxyribonucléotides triphosphates des quatres bases(A-T-C-G) sont des substrats des ADN polymérases.

- La triple phosphorylation des IN est nécessaire pour qu'ils entrent en compétition avec les métabolites « normaux »).

Élongation d’une chaîne d’ADN

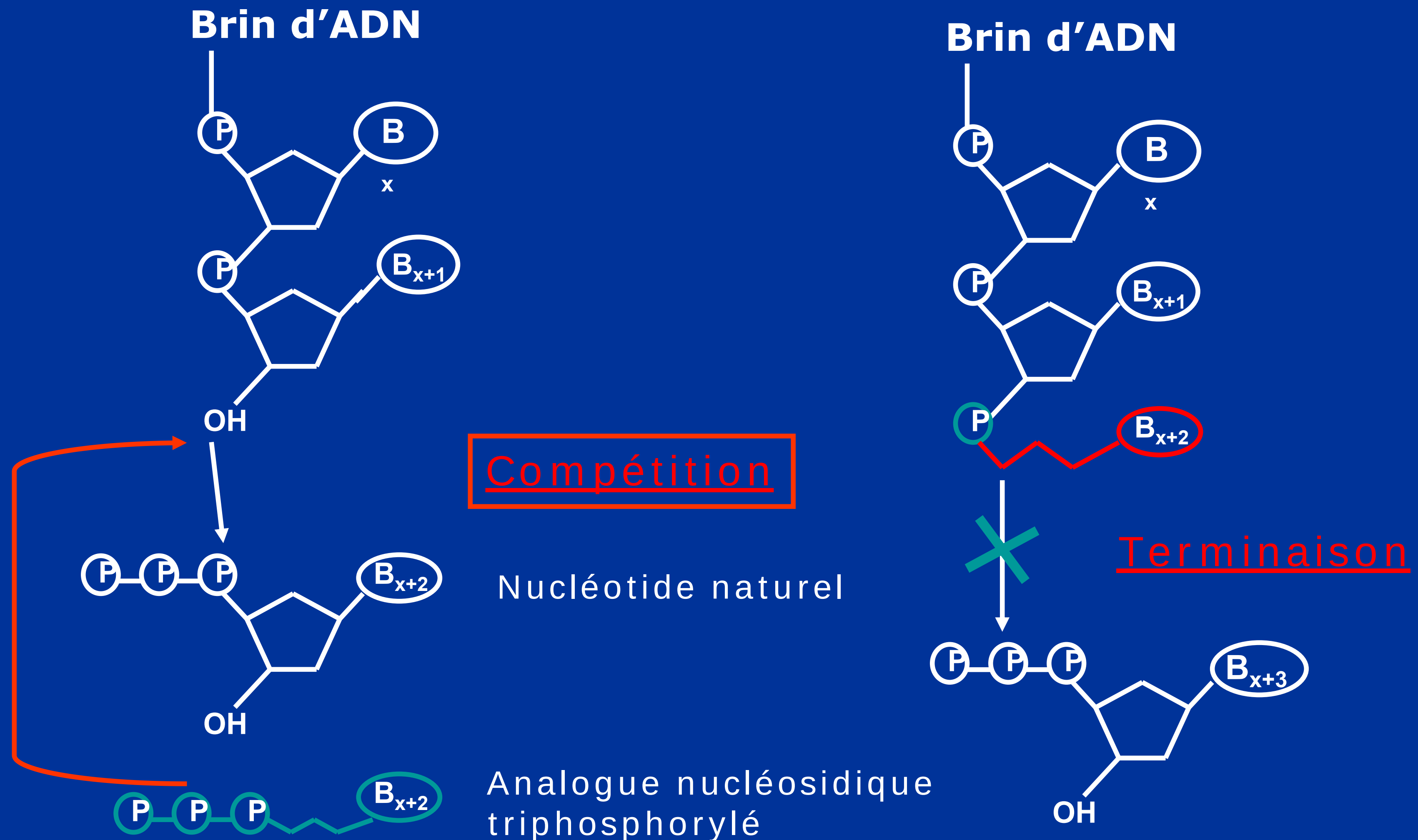


Modes d’action :

Les analogues de nucléosides vont perturber la réplication par deux mécanismes :

- **L’inhibition compétitive**
- **Terminaison de la chaîne**

Mécanisme d 'action des analogues nucléos(t)idiques

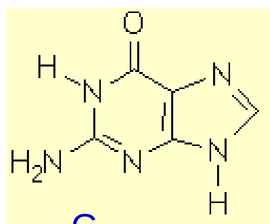


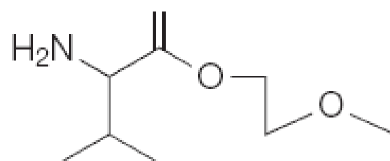
Les différentes classes d'inhibiteurs nucléosidiques

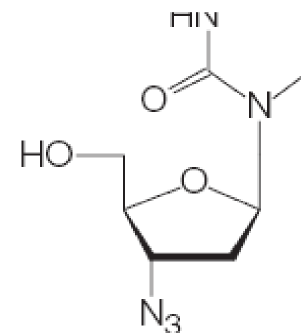
Analogue nucleosidique par substitution du sucre.+++++

Analogue nucleosidique par substitution de la base.

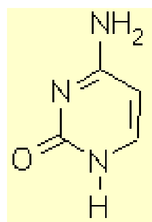
Exemples d'analogues nucléosidiques

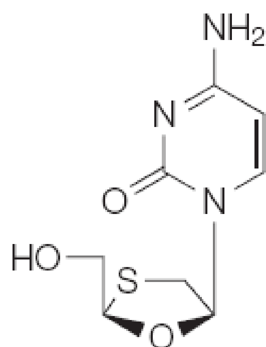


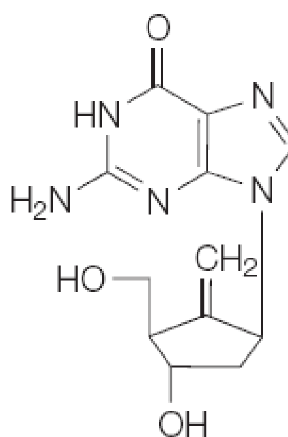


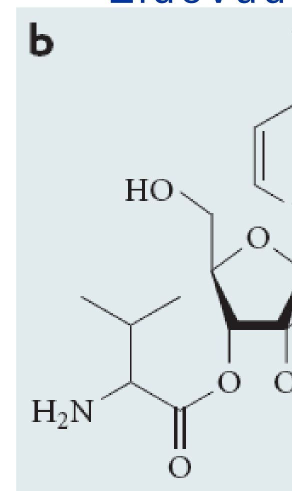


Valaciclovir Valganciclovir Zidovudine









Lamivudine Entecavir Valopicitabine

Analogue nucleosidique par substitution de la base (Ribavirine)

- La ribavirine est un analogue de ribonucléoside : la base dérive de la **guanine,** mais le sucre reste le **ribose**.
- Cet analogue doit être triphosphorylé pour agir.

- La ribavirine est utilisée dans le traitement des infections liées à des virus à ARN :
  - Virus de l'hépatite C (VHC).
  - Virus respiratoire syncytial (VRS).
  - Virus des fièvres hémorragiques (fièvre de lassa, fièvre hémorragique avec syndrome rénal FHSR).
- La ribavirine est **toxique pour les globules rouges** : (Anémie hémolytique) elle est contre-indiquée au cours de la grossesse.
- On l'utilise dans **le traitement de l'hépatite chronique C**, en association avec l'**interféron** α.

I. Introduction
II. Cibles des antiviraux
III. **Les différentes classes d'antiviraux**
   1. Les inhibiteurs de la pénétration
   2. Inhibiteurs de la décapsidation
   3. **Les inhibiteurs de la réplication**
      A. **Les analogues du substrat de l'enzyme**
         - les analogues des nucléosides
         - **les analogues des nucléotides**
      B. Les inhibiteurs non nucléosidiques
      C. les Analogues de pyrophosphate
   4. Les inhibiteurs de la maturation
   5. Les inhibiteurs de la libération
IV. limites de la chimiothérapie antivirales
V. Prévention et vaccination

les analogues des nucléotides :

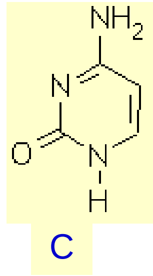
- **Adéfovir (analogue de l'adénosine) VIH+VHB**
- **Ténofovir (analogue de l'adénosine) VIH+VHB**
- **Cidofovir (analogue de la cytosine) CMV**

- **Adéfovir** : inhibiteur compétitif de la RT agissant aussi en stoppant l'élongation de la chaîne nucléotidique, actif sur les herpès virus.
- Il est cependant approuvé officiellement pour le TRT de l'hépatite B chronique.

- **Ténofovir** : utilisé (sous forme de pro drogue) comme inhibiteur de RT du VIH, est également actif contre l'hépatite B.

- **Cidofovir** : Contrairement aux dérivés de l'ACV, son action serait plus prolongée (jusqu'à 7 jours au lieu de quelques heures). Activité contre les *Orthopoxvirus* et *Herpesvirus*, mais sa néphrotoxicité nécessite des précautions lors de traitements

Exemples d'analogues nucléotidiques (phosphonates)



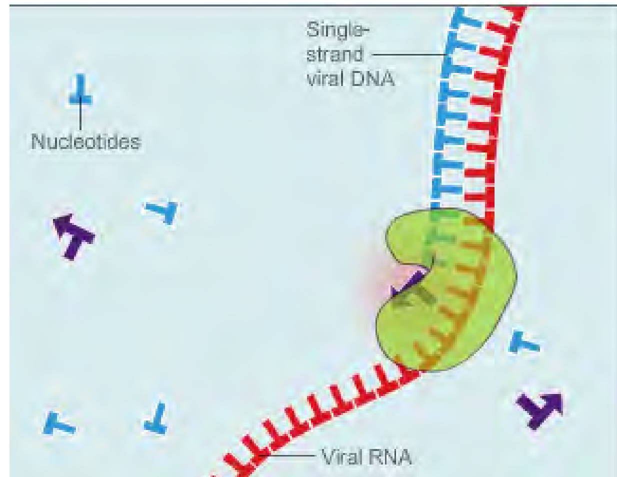
Cic
(*S*)-

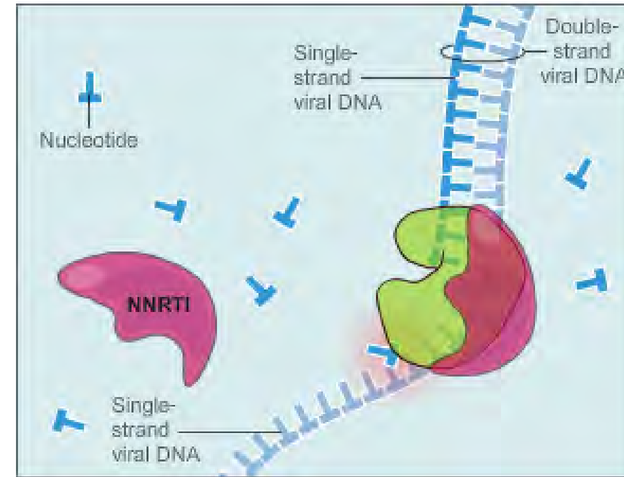
I. Introduction
II. Cibles des antiviraux
III. **Les différentes classes d'antiviraux**
   1. Les inhibiteurs de la pénétration
   2. Inhibiteurs de la décapsidation
   3. **Les inhibiteurs de la réplication**
      A. Les analogues du substrat de l'enzyme
         - les analogues des nucléosides
         - les analogues des nucléotides
      B. **Les inhibiteurs non nucléosidiques**
      C. les Analogues de pyrophosphate
   4. Les inhibiteurs de la maturation
   5. Les inhibiteurs de la libération
IV. limites de la chimiothérapie antivirales
V. Prévention et vaccination

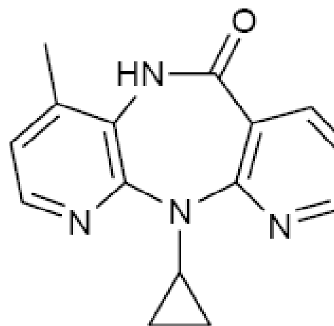
Les analogues non nucléosidiques de la RT (1)

- agissent de manière non compétitive sur la RT.
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont des molécules qui se lient directement à des acides aminés hydrophobes proches du site catalytique de la RT sans transformation préalable.
- Leur activité est importante.
- Agissent uniquement sur le HIV-1, mais à cause de l'apparition rapide d'une résistance (croisée avec toutes les autres molécules), ces produits *ne sont utilisés qu'en association* avec des inhibiteurs nucléosidiques et/ou des antiprotéases.

Les analogues non nucléosidiques de la RT(2)







nevirapine

Pauwels, Current Opinion in Pharmacology 2004, 4:437-446

I. Introduction
II. Cibles des antiviraux
III. **Les différentes classes d'antiviraux**
   1. Les inhibiteurs de la pénétration
   2. Inhibiteurs de la décapsidation
   3. **Les inhibiteurs de la réplication**
      A. Les analogues du substrat de l'enzyme
         - les analogues des nucléosides
         - les analogues des nucléotides
      B. Les inhibiteurs non nucléosidiques
      C. **les Analogues de pyrophosphate**
   4. Les inhibiteurs de la maturation
   5. Les inhibiteurs de la libération
IV. limites de la chimiothérapie antivirales
V. Prévention et vaccination

les Analogues de pyrophosphate :

- **Foscarnet : acide phosphonoformique**
- analogue de pyrophosphate, inhibant l'ADN polymérase du CMV, sans être métabolisé dans la cellule.
- il forme un complexe avec l'ADN polymérase au site de fixation du pyrophosphate empêchant ainsi la séparation entre pyrophosphate et nucléoside triphosphate et inhibant l'extension.
- Indication : Utilisé en perfusions, dans les infections à **CMV**, et à **HSV** et **VZV** devenus résistants à l'acyclovir chez les patients immunodéprimés.
- Effets secondaires : toxicité rénale, hypocalcémie

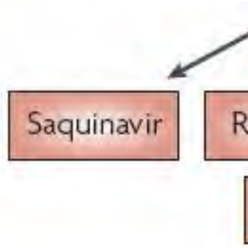
Les inhibiteurs de la protéase(maturation):

- La protéase du HIV à pour rôle de cliver des précurseurs protéiques pour générer des protéines actives ; sans ce clivage les particules virales produites ne sont pas infectieuses.

- Les inhibiteurs de la protéase (les **IP**) sont des peptides de synthèse qui se logent dans le site actif de l'enzyme (protéase du VIH), et bloque son activité.

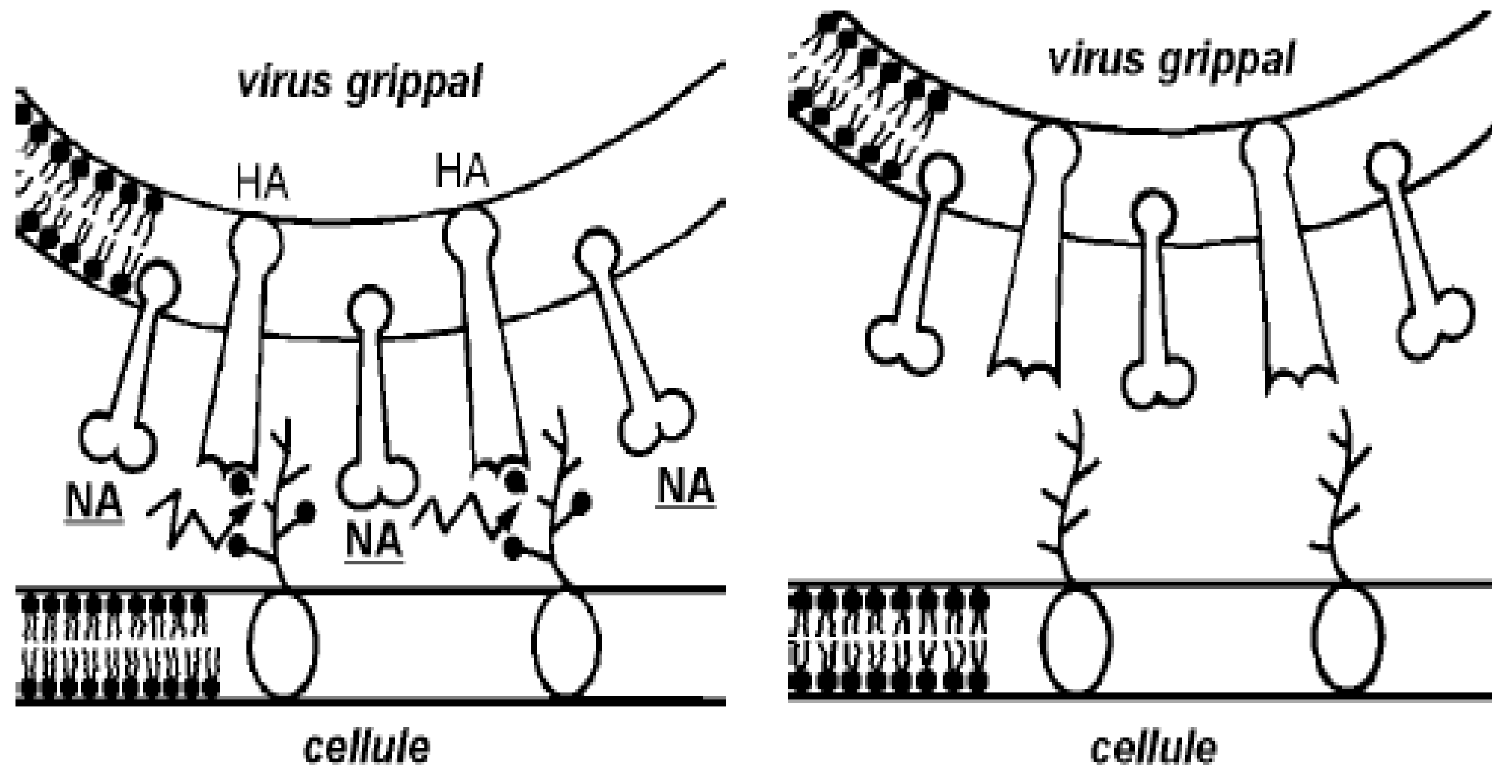
- **Saquinavir, Indinavir,Nelfinavir,Ritonavir,Lopinavir**

HIV : antiprotéases



I. Introduction
II. Cibles des antiviraux
III. **Les différentes classes d'antiviraux**
   1. Les inhibiteurs de la pénétration
   2. Inhibiteurs de la décapsidation
   3. Les inhibiteurs de la réplication
      A. Les analogues du substrat de l'enzyme
         - les analogues des nucléosides
         - les analogues des nucléotides
      B. Les inhibiteurs non nucléosidiques
      C. les Analogues de pyrophosphate
   4. Les inhibiteurs de la maturation
   5. **Les inhibiteurs de la libération**
IV. limites de la chimiothérapie antivirales
V. Prévention et vaccination

Virus de la grippe: Libération



Inhibiteurs de neuraminidase:

Utilisés dans l’infection à influenza virus, empêchant l’action de l’enzyme, et donc empêchant la libération des virus néoformés.

Indication: traitement préventif et curatif de la grippe A et B

Action des inhibiteurs de neuraminidase

Grippe : Antiviraux

- Inhibiteurs de la proteïne M2
  - Amantadine (Mantadix®)
  - Rimantadine (Roflual®)
    - Actifs uniquement sur le virus de type A
    - Effets secondaires importants (neurologiques ++)
    - Acquisition de résistances
- Inhibiteurs de la neuraminidase ++
  - Zanamivir (Relenza®)
  - Oseltamivir (Tamiflu®)
  - Actifs sur les virus de type A et B

I. Introduction
II. Cibles des antiviraux
III. Les différentes classes d'antiviraux
   1. Les inhibiteurs de la pénétration
   2. Inhibiteurs de la décapsidation
   3. Les inhibiteurs de la réplication
      A. Les analogues du substrat de l'enzyme
         - les analogues des nucléosides
         - les analogues des nucléotides
      B. Les inhibiteurs non nucléosidiques
      C. les Analogues de pyrophosphate
   4. Les inhibiteurs de la maturation
   5. Les inhibiteurs de la libération
IV. **limites de la chimiothérapie antivirales**
V. Prévention et vaccination

limites de la chimiothérapie antivirales :

- **Cytotoxicité :**
- **L'émergence de mutants résistants:**
- **La latence**
- **Spectre d'activité très étroit :**

- **Cytotoxicité :**elle oblige parfois à diminuer les doses voire même à arrêter le traitement.
- **L'émergence de mutants résistants:**

se développe en cas;

- utilisation prolongée des antiviraux et à des doses sub- optimales.
- infection à virus doué d'une forte hétérogénicité.
- état immunitaire particulier du patient.

- **La latence:** les antiviraux sont virostatiques, ils n'agissent que sur des virus en cours de la multiplication et ont donc une activité limité à la phase aigue de la l'infection. Les virus latents y échappent.
- **Spectre d'activité très étroit :** Il n'existe pas encore de molécule anti virale à large spectre.

Prévention et vaccination:

2 armes efficaces contre les virus

- **Prévention de la transmission virale entre individus**

– Isolement des individus contaminés

– Hygiène (lavage des mains)

– Port de masque.

- Le contrôle des vecteurs essentiellement les arbovirus transmis par arthropodes;les mesures sont: pulvérisation d'insecticides; l'usage des moustiquaires, les opérations larvicides.

– Limitent la transmission du virus mais sans l'éradiquer

- **La vaccination prévient la propagation virale au sein d'un individu:**

– La vaccination a permis de développer des défenses immunitaires spécifiques

– Peut permettre:

  - **d'éradiquer un virus (disparition de la variole)**
  - **de diminuer fortement l'incidence d'un virus (ex de la poliomyélite)**

- L'immunisation peut être d'origine passive par l'injection d'immunoglobulines spécifiques ou totales dont l'action limité dans le temps,
- ou d'origine active par le biais de la vaccination.

- **La vaccination**:

C'est l'introduction d'une suspension de virus; dans le but de stimuler le système immunitaire et de provoquer une réponse de l'organisme contre ce virus.

- **Les différents types de vaccin viraux:**

Sont de plusieurs types; ils peuvent être vivants mais atténués ou inactivés.

1- **Vaccins vivants atténués:**

Virus ayant perdu leur virulence mais conservé leur pouvoir immunogène.

L'atténuation du virus se fait par des passages répétés de ce dernier sur des cultures cellulaires ou des hôtes moins sensibles que l'hote naturel.

- Les vaccins à virus atténués sont injectés soit par voie sous cutanée ou intra musculaire(rubeole,oreillons, rogeole, varicelle fièvre jaune) par voie orale(vaccin polio oral sabin).

Les avantages:

- Permettent de donner une immunisation prolongée qui pour certains vaccins ne nécessitera pas de doses de rappel.
- Les vaccins par voie orale vont solliciter l'immunité locale du tube digestif(production d'IgA spécifiques), 1ère défense contre les virus à porte d'entrée orale(polio orale).

Les inconvénients:

- La réversion vers la virulence de la souche virale atténuée est possible.
- Contre indiquer chez la femme enceinte et les immunodéprimés.

2- Vaccins inactivés (tués ou inertes):

- Ce sont des virus qui ont perdu tout pouvoir infectant par traitement physico-chimique(formol/chaleur) sans perdre leur pouvoir immunogène.
- Ce des antigènes inertes injectés par voie parentérale(IM, Sc ou intradermique),stimulent l'immunité humorale essentiellement, souvent insuffisante(rappels nécessaires)

Les avantages:

- il offre une immunisation sans risque d'infection.
- Utiliser chez les femmes enceintes et les immunodéficients.

Les inconvénients:

- l'immunité conférée par une seule injection est souvent insuffisante et brève, des injections de rappels sont nécessaires
- Leur administration uniquement parentérale ne permet pas une immunisation efficace au niveau des muqueuses pour les virus à voie d'entrée respiratoire ou digestive.

3- Vaccin ADN recombinant: vaccin du futur

C’est l’inoculation d’un gène codant pour une protéine d’un virus pathogène contre laquelle les anticorps produits sont protecteurs contre l’infection.

Ce gène est intégré par manipulation génétique dans le génome d’ un virus, en principe non pathogène ou à pathogénicité limité chez l’homme.

- **L'immunisation passive ou séroprophylaxie**:

C'est un transfert d'immunité acquise :

Sujets immunisés vers sujet non immunisé.

(hyper immun)

- Permet de faire face aux situations d'urgences :

- séroprévention (séroprophylaxie):

  risque imminent d'infection .

- sérothérapie :

  lorsque la maladie est déclarée .

2 types d'immunoglobulines :

- **Les immunoglobulines standard ou polyvalentes:** L'ensemble des anticorps du sujet adulte

- **Les immunoglobulines spécifiques:**

- A partir de sujets très immunisés (*hyperimmunisé*) par des vaccinations répété

- A partir d'individus sélectionnés car contenant une grande quantité d'anticorps dans leur sang:

Contre la ***l'hépatite B***, ***les oreillons***, ***la rougeole***, ***la rage***, ***la rubéole***, ***la varicelle***, et ***le zona***

[redacted] Indications des Ig:

1- hépatite B:

- Prévention de la transmission mère-enfant du VHB.
- Les personnes exposées dans le cadre de leur profession et les proches de malades.

2- la rage: en cas de morsure grave, la sérothérapie est associée à la vaccination.

3- la varicelle de la femme enceinte: sérothérapie avant et après l'accouchement associée à un traitement antiviral.

- Avantages:

- Effet de **neutralisation**, temps court : 2 semaines.
- Un relais est possible par la vaccination.

- inconvénients:

- L'immunité est uniquement humorale et non cellulaire.
- La durée de protection est courte.

- Immunothérapie passive: ***les interférons***:

Sont des molécules normalement produite par les leucocytes, fibroblastes, lynphocytesT.

C'est une famille des protéines ayant une triple action:

- anti-virale(inhibition de la réplication virale dans les cellules.
- Antiproliférative: allongement de toutes les phases du cycle cellulaire.
- Immunomodulatrice sur l'immunité cellulaire.

- 2 types de molécules sont distingués selon leur structure moléculaire: I et II

- INF typeI:(INFα et INFβ):qui ont une activité antivirale.
- INF type II: INF**δ**

❖ *Utilisation thérapeutique des INF:*

- L'INFα est utilisé pour le traitement des hépatites B et C chronique.

- La bithérapie par INFα -ribavirine est le traitement de choix des infections chroniques par le VHC.

- Des formes pégylées(INFα -PEG) à demi-vie prolongée, permettent d’obtenir des concentrations plus stables et plus prolongées.

AGES	VACCINS
Naissance	BCG + VPO+ HBV
02 mois	Pentavalent(DTCHib+ HBV) + VPO+ Pneumo
03 mois	IPV
04 mois	Pentavalent(DTCHib+ HBV) + VPO+ Pneumo
11 mois	ROR
12 mois	Pentavalent(DTCHib+ HBV) + VPO+ Pneumo
18 mois	ROR
06 ans	DTC(enfant) + VPO
11 ans –13 ans	dT(adulte) + VPO
16 ans –18 ans	dT(adulte)
Tous les 10 ans	dT(adulte)

Conclusion

- Plus la **variabilité virale** est importante plus le risque de sélectionner une souche résistante préexistante est grand.
- Plus la molécule est **efficace** plus le risque de résistance diminue.
- La **combinaison** d'antiviraux peut se révéler indispensable pour des virus ayant un niveau de réplication et un taux de mutations élevés.
- L'utilisation irraisonnée de molécules antivirales conduit inexorablement vers la sélection de virus résistants pouvant se révéler encore plus néfastes que la souche initiale.